

Статья поступила в редакцию 22.05.2020 г.

Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В.
Самарский государственный медицинский университет,
Самарский областной клинический кардиологический диспансер,
г. Самара, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОФИЗИОЛОГИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА. ЧАСТЬ 1. РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

По современным представлениям атеросклероз является хроническим воспалительным заболеванием сосудистой стенки, которое характеризуется накоплением (аккумуляцией) липидов, пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов, апоптозом, некрозом клеток, фиброзом и локальным воспалением. В патофизиологии атеросклероза принимают участие многочисленные механизмы, среди которых ключевую роль играют нарушение метаболизма липидов и модификация липопротеинов низкой плотности, эндотелиальная дисфункция, иммунные и воспалительные процессы. Между данными механизмами существуют сложные и многокомпонентные взаимодействия, которые мы обсуждаем в данном обзоре.

В первой части обзора мы рассматриваем роль нарушения метаболизма липидов и эндотелиальной дисфункции в развитии атеросклероза.

Во второй части обзора будет рассмотрена роль иммунных и воспалительных механизмов в патогенезе атеросклероза.

Ключевые слова: обзор литературы; атеросклероз; обмен липидов; липопротеины низкой плотности (ЛПНП); окислительный стресс; эндотелий; дисфункция эндотелия; оксид азота (NO); эндотелин-1 (ET-1)

Chaulin A.M., Grigoryeva Yu.V., Duplyakov D.V.

Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary,
Samara State Medical University, Samara, Russia

MODERN VIEWS ABOUT THE PATHOPHYSIOLOGY OF ATHEROSCLEROSIS. PART 1. THE ROLE OF IMPAIRED LIPID METABOLISM AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION (LITERATURE REVIEW)

According to modern concepts, atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of the vascular wall, which is characterized by the accumulation (accumulation) of lipids, proliferation of vascular smooth muscle cells, apoptosis, cell necrosis, fibrosis and local inflammation. Numerous mechanisms are involved in the pathophysiology of atherosclerosis, among which a key role is played by: violation of lipid metabolism and modification of low-density lipoproteins, endothelial dysfunction, immune and inflammatory processes. There are complex and multi-component interactions between these mechanisms, which we discuss in this review.

In the first part of the review, we consider the role of lipid metabolism disorders and endothelial dysfunction in the development of atherosclerosis.

The second part of the review will examine the role of immune and inflammatory mechanisms in the pathogenesis of atherosclerosis.

Key words: literature review; atherosclerosis; lipid metabolism; low-density lipoproteins (LDL); oxidative stress; endothelium; endothelial dysfunction; nitric oxide (NO); endothelin-1 (ET-1)

Атеросклероз — это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся аккумуляцией липидов, пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС), воспалительными и некро-апоптотическими процессами в стенке артерий эластического и мышечно-эластического типа [1]. Исходя из данного определения очевидно, что в патофизиологии атеросклероза принимают участие многочисленные механизмы, среди которых ключевая роль принадлежит нарушению обмена липидов и модификации липопротеинов низкой плотности,

эндотелиальной дисфункции, воспалительным и иммунным механизмам. Изучение патофизиологии атеросклероза считается важнейшим исследовательским направлением, поскольку атеросклероз является главной причиной сердечно-сосудистых заболеваний, которые широко распространены и имеют наибольшую заболеваемость и смертность [1-3].

В зависимости от локализации атеросклеротического процесса вид, клиническая картина и степень тяжести сердечно-сосудистого заболевания значительно различаются. В сердце атеросклероз может

Корреспонденцию адресовать:

ЧАУЛИН Алексей Михайлович,
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89,
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.
E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Информация для цитирования:

Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // Медицина в Кузбассе. 2020. №2. С. 34-41.

DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10015

вызывать стенокардию, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность из-за стеноза коронарных артерий, а в мозге атеросклеротическое поражение и стеноз церебральных сосудов или разрыв атеросклеротических бляшек приводит к транзиторным (преходящим) ишемическим атакам, ишемическому инсульту или геморрагическому инсульту. Если стеноз поражает почечные артериальные ветви, это может привести к почечной недостаточности и развитию артериальной гипертензии. Атеросклероз также может привести к окклюзии сосудов конечностей (периферических артерий) и критической ишемии конечностей. Образование атеросклеротических бляшек, которые характеризуются накоплением липидов, локальным воспалением, пролиферацией ГМКС, апоптозом и некрозом клеток, фибротическими процессами, является основным причинным фактором артериального стеноза [1, 3, 4].

В данной обзорной статье обобщены современные знания о роли нарушения метаболизма и модификации липопротеинов низкой плотности, а также эндотелиальной дисфункции в патогенезе атеросклероза человека.

РОЛЬ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ И МОДИФИКАЦИИ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ (ЛПНП) В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Холестерин, триглицериды и липопротеины участвуют в патогенезе атеросклероза. Повышенные сывороточные концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов ответственны за формирование атеросклеротических поражений [5]. Метаболизм липидов осуществляется через экзогенные и эндогенные пути. Экзогенный путь начинается с синтеза и секреции хиломикронов тонким кишечником из всосавшихся экзогенных жиров. Хиломикроны содержат большое количество триглицеридов (около 85 %) и аполипопротеины (Апо): аполипопротеин В-48 (Апо В-48), аполипопротеин С-II (Апо С-II) и аполипопротеин Е (Апо Е). Апо С-II является важным кофактором фермента липопротеинлипазы, функция которой заключается в катаболизме триглицеридов (липолизе), входящих в состав хиломикронов до жирных кислот и, тем самым, способствует включению жирных кислот в состав жировой ткани. После действия липопротеинлипазы остатки хиломикронов относительно обогащены холестерином из-за потери триацилглицеридов, транспортируются и затем поглощаются печенью при помощи аполипопротеина Е (Апо Е). Эндогенный путь начинается с синтеза

частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые богаты триглицеридами и содержат аполипопротеин В-100 (Апо В-100), Апо С-II и Апо Е. После удаления триглицеридов в жировую ткань под действием липопротеинлипазы часть остатков ЛПОНП метаболизируется до частиц ЛПНП [6], которые транспортируют сложные эфиры холестерина и меньшее количество триглицеридов. Мелкие частицы ЛПНП проникают через эндотелиальный барьер и осаждаются во внеклеточном матриксе субэндотелиальных пространств путем связывания Апо В-100 с протеогликанами, которые являются одними из наиболее важных молекул для удержания липопротеинов [7-9]. Задержка частиц ЛПНП в стенке сосуда считается первым этапом патогенеза атеросклероза [10].

МОДИФИКАЦИЯ И ОКИСЛЕНИЕ ЛПНП ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ. ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ АТЕРОГЕНЕЗА

На втором этапе патогенеза атеросклероза накопившиеся субэндотелиальные ЛПНП окисляются резидентными сосудистыми клетками до окисленных ЛПНП (окс-ЛПНП) и запускают образование в сосудистых клетках моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (МСР-1) и макрофагальных колоннестимулирующих факторов (М-КСФ) [11].

При наличии дополнительных факторов риска, таких как курение, гипертония, гипергликемия и гиперлипидемия, выработка активных форм кислорода (АФК) увеличивается, в результате чего подавляется защитный эндогенный антиоксидантный ответ. Оксидативный (окислительный) стресс дополнительно усиливает окисление ЛПНП и нарушает функцию эндотелия, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции [12].

Хронический окислительный стресс является более сильным фактором риска формирования атеросклероза. На начальной стадии модификации ЛПНП липидные компоненты взаимодействуют с АФК и образуются многие типы продуктов окисления липидов [13]. Продукты окисления липидов, такие как гидроперекиси и лизофосфолипиды, могут связываться с белком аполипопротеин В (Апо В) и модифицировать его. В результате неферментативного окисления Апо В происходят изменения в боковых цепях аминокислот с повреждением пептидных связей и возникают значительные изменения в составе и структуре Апо В. После модификации белка Апо В окс-ЛПНП становится лигандом рецепторов-мусорщиков или скавенджер-рецепторов

Сведения об авторах:

ЧАУЛИН Алексей Михайлович, аспирант, кафедра гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; врач, ГБУЗ «СОККД», г. Самара, Россия. E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

ГРИГОРЬЕВА Юлия Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия.

ДУПЛЯКОВ Дмитрий Викторович, доктор мед. наук, профессор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ «СОККД», г. Самара, Россия.

(scavenger — англ. мусорщик) [14]. Затем окс-ЛПНП распознаются и взаимодействуют с двумя основными скавенджер-рецепторами на макрофагах: скавенджер-рецепторами класса А и скавенджер-рецепторами класса В, которые также называются кластерами дифференцировки 36 (CD36).

Скавенджер-рецепторы класса А распознают модифицированный белок Апо В на частицах окс-ЛПНП, а окисленные фосфолипиды распознаются CD36. После взаимодействия со скавенджер-рецепторами макрофаги активируются и поглощают частицы окс-ЛПНП. Перегружаясь липопротеиновыми частицами, макрофаги становятся пенстыми (ксантомными) клетками и со временем погибают в результате апоптоза, высвобождая накопленные липиды и цитокины, привлекая новые моноциты/макрофаги в данный очаг. После гибели пенистых клеток происходит формирование соединительно-тканного каркаса («фиброзной покрышки») атеросклеротической бляшки благодаря деятельности фибробластов [1, 12].

Стоит также отметить, что частицы окс-ЛПНП вызывают несколько провоспалительных заболеваний и состояний через лектиноподобный рецептор 1-го типа/рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности (LOX-1/OLR1) [15]. Окислительно-модифицированные ЛПНП обладают хемотаксической активностью и стимулируют связывание моноцитов с эндотелиальными клетками, тем самым увеличивая адгезивные свойства эндотелия за счет увеличения экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 типа (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) и молекулы адгезии сосудистых клеток 1-го типа (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) [16]. Воспалительные клетки и моноциты впоследствии высвобождают ряд цитокинов, в частности, MCP-1, что приводит к активации и миграции лейкоцитов в среду и стимуляции пролиферации ГМКС. Мигрировавшие из сосудистого русла в ответ на стимул моноциты дифференцируются в макрофаги (рис. 1) и экспрессируют ряд рецепторов: LOX-1 и Toll-подобные рецепторы (TLR), скавенджер-рецепторы, что приводит к накоплению в них липидов [17].

Взаимодействие окс-ЛПНП с рецептором CD36 индуцирует повышенную интернализацию (поступление внутрь клетки) окс-ЛПНП и активирует другие (дополнительные) макрофаги, увеличивая выработку воспалительных медиаторов. Недавно опубликованные данные подтверждают участие окс-ЛПНП не только в активации макрофагов, но и в их удержании [18-22]. Кроме того, макрофаги

индуцируют прогрессирование воспаления через генерацию интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), АФК и ферменты металлопротеазы [23, 25].

Окс-ЛПНП также увеличивают экспрессию факторов роста, в том числе тромбоцитарного фактора роста, усиливающего миграцию ГМКС и основного фактора роста фибробластов, способствующего усилению пролиферации ГМКС [25-27]. Пролiferация ГМКС приводит к утолщению атеросклеротических бляшек и образованию некротического ядра [28]. Активация воспалительных цитокинов и окс-ЛПНП влияет на ремоделирование внеклеточного матрикса и вызывает истончение фиброзной покрышки атеросклеротического очага поражения за счет увеличения экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП): ММП-1 и ММП-9. Во время окисления ЛПНП реакции β -расщепления, модулированные АФК, приводят к образованию альдегидных конечных продуктов, которые считаются важными токсическими мессенджерами и вызывают повреждение стенок сосудов при окислительном стрессе. Стрессовая реакция индуцирует гибель ГМКС путем апоптоза посредством р38 митоген-активируемой протеинкиназы и с-Jun N-концевой киназы [29]. Наконец, взаимодействие окс-ЛПНП с CD36 также индуцирует экспрессию Р-селектина и активацию интегрина (гликопротеина) α IIb β 3 в покоящихся тромбоцитах, вызывая активацию и агрегацию тромбоцитов посредством Src-киназ и Rho-киназных сигнальных путей [28, 30, 31]. Активированные тромбоциты экспрессируют LOX-1, который обеспечивает их адгезию (прилипание) к эндотелиальным клеткам [32, 33], а экспрессия LOX-1 усиливает высвобождение эндотелина-1 (ЕТ-1) [33, 34]. Эндотелиальная функция нарушается наряду с уменьшением продукции оксида азота (NO) и увеличением синтеза простагландина [36, 37]. Согласно целому ряду исследований, окс-ЛПНП также играет ключевую роль в прогрессировании и осложнениях атеросклероза [1, 5, 25, 26, 28, 31].

Кроме того, в патогенезе атеросклероза важную роль играет относительно недавно обнаруженный регулятор липидного обмена – фермент пропротеинконвертаза субтилизин кексин типа 9 (PCSK-9) [38, 39]. Основная функция PCSK-9 состоит в регуляции метаболизма липидов, а именно, элиминации рецепторов липопротеинов низкой плотности с поверхности гепатоцитов, что приводит к повышению сывороточных уровней общего холестерина и ЛПНП. Помимо этого, были также обнаружены и продолжают изучаться другие возможные функции PCSK-9: регуляция воспалительных механизмов

Information about authors:

CHAULIN Aleksey Michailovich, graduate student, department of histology and embryology, Samara State Medical University; doctor, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia. E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

GRIGORYEVA Yulia Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of histology and embryology, Samara State Medical University, Samara, Russia.

DUPLYAKOV Dmitry Victorovich, doctor of medical sciences, professor, department of cardiology and cardiovascular surgery, Samara State Medical University; deputy chief doctor for the medical part, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Рисунок 1

Роль обмена липидов и модификации ЛПНП в патогенезе атеросклероза

Figure 1

The role of lipid metabolism and LDL modification in the pathogenesis of atherosclerosis



атерогенеза и системы гемостаза [38-40]. Одобрённые для практического применения новые гиполипидемические препараты (ингибиторы PCSK-9 — алирокумаб и эволокумаб) обладают гораздо большей эффективностью, нежели ингибиторы синтеза холестерина (статины). К настоящему времени активно изучаются патогенетические механизмы и возможности использования уровня PCSK-9 в крови в качестве раннего маркера нарушения обмена липидов и атеросклероза [38-40].

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации ГМКС, сосудистого фибринолиза и противосвертывающей систем, адгезии и миграции воспалительных клеток путем секреции многих различных веществ, среди которых наиболее важное значение приписывается NO, ET-1, простагландину, эндотелиальному гиперполяризующему фактору, тромбоксану A2 и ангиотензину II [41].

Эндотелиальная дисфункция является первичной стадией развития атеросклероза. На ранней стадии атеросклероза окислительный стресс может возникать из-за гиперлипидемического состояния, сахарного диабета, курения или гипертонии из-за накопления конечных продуктов гликирования (КПГ) [42], которые вызывают повреждение эндотелия путем активации цитокинов и увеличивают поглощение ЛПНП и окс-ЛПНП макрофагами.

Дисфункциональный эндотелий также ускоряет генерацию АФК и вызывает местное воспаление [43]. При дисфункции сосудистого эндотелия отмечается повышение ET-1 и снижение NO [44, 45]. Далее обсуждаются основные патофизиологические изменения и их механизмы.

РОЛИ NO В АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

NO является мощным окислителем, который регулирует тонус сосудов, гомеостаз артериального давления, фибринолиз и адгезию тромбоцитов и лейкоцитов. NO также играет защитную роль, ингибируя аномальную пролиферацию ГМКС [46, 47]. NO образуется в результате превращения L-аргинина из эндотелиальных клеток в L-цитруллин при помощи фермента. Активность фермента, никотинамид-адениндинуклеотидфосфат (NADPH)-зависимой NO-синтазы (NOS), опосредована кальцием, флавиноадениндинуклеотидом (ФАД), флавиномононуклеотидом (ФМН) и тетрагидриоптеринном, играющих роль кофакторов [48]. Исследования подтверждают, что эндотелиальная изоформа NOS (eNOS) может генерировать два продукта в зависимости от уровня кофактора тетрагидриоптерина: физиологические и патологические условия [48]. В физиологических условиях тетрагидриоптерин считается антиатерогенной молекулой в тканях, поскольку регулирует активность eNOS, способствуя продукции NO.

Однако в патологических условиях, например, при гипертонии, гиперхолестеринемии, курении и

сахарном диабете, усиление оксидативного стресса приводит к окислению тетрагидробиоптерина и, как следствие, его дефициту. При низком уровне тетрагидробиоптерина в тканях фермент eNOS катализирует продукцию супероксида вместо NO, вызывая повреждение эндотелиальных клеток [48] (рис. 2).

Таким образом, в эндотелиальных клетках физиологическая концентрация тетрагидробиоптерина играет важную роль в синтезе NO и эндотелий-зависимой релаксации. Тетрагидробиоптерин синтезируется тремя путями, которые регулируют его продукцию и деградацию. Во-первых, тетрагидробиоптерин вырабатывается из гуанозин-5'-трифосфата (ГТФ) с помощью ГТФ-циклогидролазы I. Во-вторых, тетрагидробиоптерин может синтезироваться из хиноноидного дигидробиоптерина (BH2), который является природным продуктом окисления тетрагидробиоптерина [49]. В-третьих, тетрагидробиоптерин можно также синтезировать из сениаптерина, который является окисленным аналогом тетрагидробиоптерина, путем ферментативного восстановления сениаптеринредуктазы и дигидрофолатредуктазы [48].

В патологических условиях, в частности, в условиях проатеросклеротического состояния активность ГТФ-циклогидролазы I снижается за счет накопления окс-ЛПНП, и биосинтез тетрагидробиоптерина может быстро снижаться. Кроме того, из-за избытка АФК тетрагидробиоптерин окисляется до BH2 [50].

РОЛЬ ET-1 В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

ET-1 представляет собой пептид, состоящий из 21 аминокислоты, который регулирует вазоконстрикцию, воспаление и пролиферацию эндотелиальных клеток при взаимодействии с NO [51]. Экспрессия ET-1 индуцируется ФНО-α, трансформирующим фактором роста бета (TGF-β), интерлейкином-1 (ИЛ-1), окс-ЛПНП, ангиотензином II и гипоксией, и регулируется несколькими факторами транскрипции, включая активатор протеина-1 (AP-1), индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1), сосудистый эндотелиальный цинковый палец 1 (VEZF1) и GATA-связывающий белок 2 (GATA2) [52].

ET-1 образуется эндотелин-конвертирующими ферментами и экспрессируется в нескольких клетках, включая эндотелиальные клетки, ГМКС и макрофаги. Было описано два подтипа рецепторов эндотелинов (ET-рецепторов): рецепторы ET типа A и рецепторы ET типа B [53], причем эндотелиальные клетки содержат рецепторы ET типа B, а ГМКС и макрофаги экспрессируют оба рецептора на своей клеточной поверхности. ET-1 связывается с рецепторами ET типа A на ГМКС, вызывая вазоконстрикцию, и рецепторами ET типа B на эндотелиальных клетках, вызывая расширение сосудов путем высвобождения NO [54].

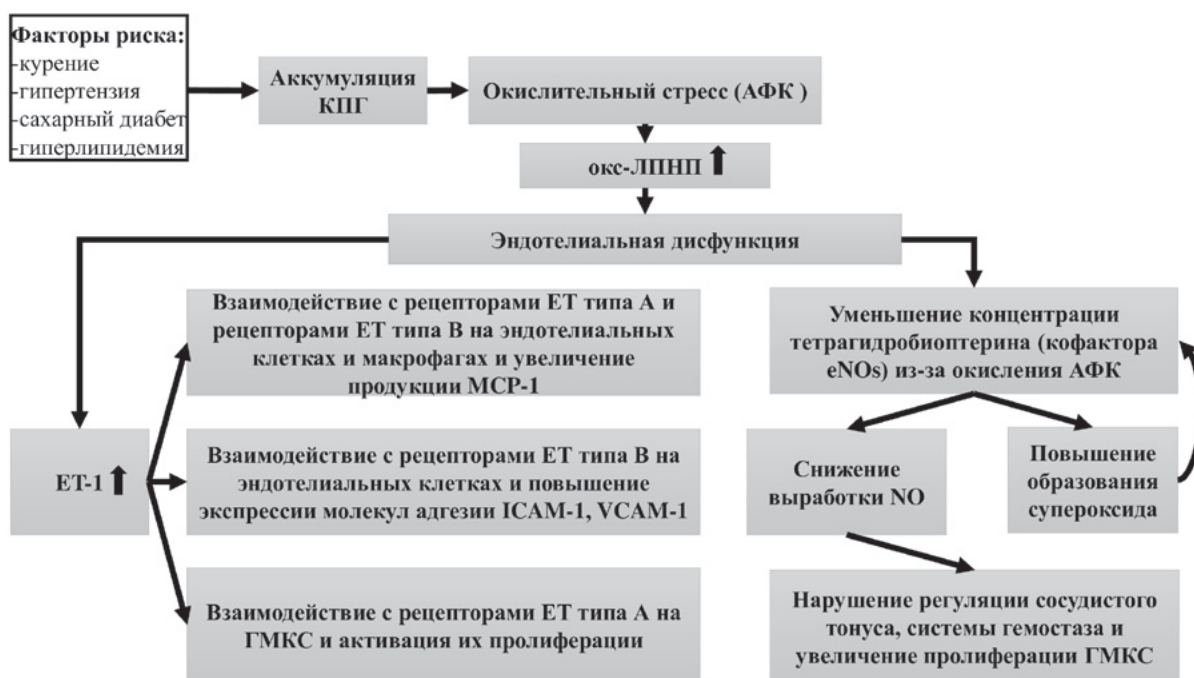
Экспрессия ET-1 может быть ингибирована и стимулирована eNOS. В атеросклеротических арте-

Рисунок 2

Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе атеросклероза.

Figure 2

The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis



риях окс-ЛПНП стимулирует высвобождение и повышение тканевого уровня ET-1 в эндотелиальных клетках, ГМКС и воспалительных клетках [55, 56]. Высокие концентрации ET-1 индуцируют экспрессию молекул адгезии эндотелиальных клеток, в том числе VCAM-1, ICAM-1, и способствуют миграции и активации моноцитов, регулируемых MCP-1.

Кроме того, ET-1 стимулирует пролиферацию ГМКС, выработку цитокинов и АФК (супероксидов) в макрофагах. После образования пенистых клеток генерация АФК и местное воспаление усиливаются, способствуя развитию и прогрессированию атеросклеротического поражения [57]. В таких условиях пенистые клетки продуцируют ET-1, который может воздействовать на макрофаги, связываясь с рецепторами ET типа В [58, 59] (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в данном обзоре сведения свидетельствуют о важной роли нарушения липидного обмена и модификации липидов в инициации и прогрессировании атеросклероза. Гиперлипидемия,

а также другие факторы риска, усиливающие окислительный стресс (образование активных форм кислорода), вызывают накопление окисленных липопротеинов низкой плотности, что является первым шагом в развитии атеросклероза. При развитии эндотелиальной дисфункции нарушается регуляция тонуса сосудов, повышаются уровни эндотелина-1 и снижаются уровни оксида азота. Между нарушениями липидного обмена, эндотелиальной дисфункцией и воспалительными механизмами атерогенеза существуют сложные и многокомпонентные взаимодействия, дальнейшее выяснение которых необходимо для улучшения лечебно-диагностических стратегий при атеросклерозе и сердечно-сосудистых заболеваниях.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: C7-C12. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.068.
2. Chaulin AM, Karslyan LS, Bazyuk EV, Nurbaltaeva DA, Duplyakov DV. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologia*. 2019; 59(11): 66-75. Russian (Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // Кардиология. 2019. Т. 59, № 11. С. 66-75). DOI:10.18087/cardio.2019.11.n414.
3. Kislyak OA, Malysheva NV, Chirkova NN. Risk factors for cardiovascular diseases in the development of diseases associated with atherosclerosis. *Clinical Gerontology*. 2008; 14(3): 3-11. Russian (Кисляк О.А., Малышева Н.В., Чиркова Н.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в развитии болезней, связанных с атеросклерозом // Клиническая геронтология. 2008. Т. 14, № 3. С. 3-11.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11031206>.
4. Singh BR, Mengi SA, Xu YJ, Arneja AS, Dhalla NS. Pathogenesis of Atherosclerosis: A Multifactorial Process. *Exp Clin Cardiol*. 2002; 7: 40-53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716189/>
5. Albertini R, Moratti R, de Luca G. Oxidation of Low-Density Lipoprotein in Atherosclerosis from Basic Biochemistry to Clinical Studies. *Curr Mol Med*. 2002; 2: 579-592. doi: 10.2174/1566524023362177.
6. Nguyen P, Leray V, Diez M, Serisier S, le Bloc'h J, Siliart B, Dumon H. Liver Lipid Metabolism. *J Anim Physiol Anim Nutr*. 2008; 92: 272-283. doi: 10.1111/j.1439-0396.2007.00752.x.
7. Khalil FM, Wagner WD, Goldberg IJ. Molecular Interactions Leading to Lipoprotein Retention and the Initiation of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 2211-2218. doi: 10.1161/01.ATV.0000147163.54024.70.
8. Kramer-Guth A, Greiber S, Pavenstadt H, Quaschnig T, Winkler K, Schollmeyer P, Wanner C. Interaction of Native and Oxidized Lipoprotein(a) with Human Mesangial Cells and Matrix. *Kidney Int*. 1996; 49: 1250-1261. doi: 10.1038/ki.1996.179.
9. Williams KJ. Arterial Wall Chondroitin Sulfate Proteoglycans: Diverse Molecules with Distinct Roles in Lipoprotein Retention and Atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2001; 12: 477-487. doi: 10.1097/00041433-200110000-00002.
10. Wiśniewska A, Olszanecki R, Toton-Zurańska J, Kuś K, Stachowicz A, Suski M et al. Anti-Atherosclerotic Action of Agmatine in ApoE-Knockout Mice. *Int J Mol Sci*. 2017; 18: 1706. doi: 10.3390/ijms18081706.
11. Choi HS, Harkewicz R, Lee JH, Boullier A, Almazan F, Li AC et al. Lipoprotein Accumulation in Macrophages Via Toll-Like Receptor-4-Dependent Fluid Phase Uptake. *Circ. Res*. 2009; 104: 1355-1363. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.192880.
12. Zhou SM, Chadipiralla K, Mendez AJ, Jaimes EA, Silverstein RL, Webster K, Raj L. Nicotine Potentiates Proatherogenic Effects of OxLDL by Stimulating and Upregulating Macrophage CD36 Signaling. *Am J Physiol Heart Circ. Physiol*. 2013; 305: H563-H574. doi: 10.1152/ajpheart.00042.2013.
13. Levitan I, Volkov S, Subbiah PV. Oxidized Ldl: Diversity, Patterns of Recognition, and Pathophysiology. *Antioxid Redox Signal*. 2010; 13: 39-75. doi: 10.1089/ars.2009.2733.
14. Parthasarathy S, Raghavamenon A, Garelnabi MO, Santanam N. Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Methods Mol Biol*. 2010; 610: 403-417.

15. Badrnya S, Assinger A, Volf I. Native High Density Lipoproteins (HDL) Interfere with Platelet Activation Induced by Oxidized Low Density Lipoproteins (OxLDL). *Int J Mol Sci.* 2013; 14: 10107. doi: 10.3390/ijms140510107.
16. Cominacini L, Garbin U, Pasini AF, Davoli A, Campagnola M, Contessi GB et al. Antioxidants Inhibit the Expression of Interleukin-1 and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Induced by Oxidized LDL on Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Free Radic. Biol. Med.* 1997; 22: 117-127. doi: 10.1016/S0891-5849(96)00271-7.
17. Barbieri SS, Cavalca V, Eligini S, Brambilla M, Caiani A, Tremoli E, Colli S. Apocynin Prevents Cyclooxygenase 2 Expression in Human Monocytes through NADPH Oxidase and Glutathione Redox-Dependent Mechanisms. *Free Radic Biol Med.* 2004; 37: 156-165. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.020.
18. Carr AC, McCall MR, Frei B. Oxidation of LDL by Myeloperoxidase and Reactive Nitrogen Species: Reaction Pathways and Antioxidant Protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1716-1723. doi: 10.1161/01.ATV.20.7.1716.
19. Cyrus T, Witztum JL, Rader DJ, Tangirala R, Fazio S, Linton MF, Funk CD. Disruption of the 12/15-Lipoxygenase Gene Diminishes Atherosclerosis in Apo E-Deficient Mice. *J Clin Invest.* 1999; 103: 1597-1604. doi: 10.1172/JCI5897.
20. Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, Chen H, Evans RM. Oxidized LDL Regulates Macrophage Gene Expression through Ligand Activation of PPAR γ . *Cell.* 1998; 93: 229-240. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81574-3.
21. Park YM. CD36 Modulates Migration of Mouse and Human Macrophages in Response to Oxidized LDL and May Contribute to Macrophage Trapping in the Arterial Intima. *J Clin Invest.* 2009; 119: 136-145. doi: 10.1172/JCI35535.
22. Park YM, Drazba JA, Vasanji A, Egelhoff T, Febbraio M, Silverstein RL. Oxidized LDL/CD36 Interaction Induces Loss of Cell Polarity and Inhibits Macrophage Locomotion. *Mol Biol Cell.* 2012; 23: 3057-3068. doi: 10.1091/mbc.E11-12-1051.
23. Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Naucler C. Inflammation and Atherosclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2006; 1: 297-329. doi: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100100.
24. Liao F, Andalibi A, deBeer FC, Fogelman AM, Lusis AJ. Genetic Control of Inflammatory Gene Induction and NF- κ B-Like Transcription Factor Activation in Response to an Atherogenic Diet in Mice. *J Clin Invest.* 1993; 91: 2572-2579. doi: 10.1172/JCI116495.
25. Kohno M, Yokokawa K, Yasunari K, Minami M, Kano H, Hanehira T, Yoshikawa J. Induction by Lysophosphatidylcholine, a Major Phospholipid Component of Atherogenic Lipoproteins, of Human Coronary Artery Smooth Muscle Cell Migration. *Circulation.* 1998; 98: 353-359. doi: 10.1161/01.CIR.98.4.353.
26. Lindner V, Lappi DA, Baird A, Majack RA, Reidy MA. Role of Basic Fibroblast Growth Factor in Vascular Lesion Formation. *Circ. Res.* 1991; 68: 106-113. doi: 10.1161/01.RES.68.1.106.
27. Stiko-Rahm A, Hultgardh-Nilsson A, Regnstrom J, Hamsten A, Nilsson J. Native and Oxidized LDL Enhances Production of PDGF AA and the Surface Expression of PDGF Receptors in Cultured Human Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb.* 1992; 12: 1099-1109. doi: 10.1161/01.ATV.12.9.1099.
28. Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, Bisogni V, Rossi GP, Cala LA. The Role of Oxidized Low-Density Lipoproteins in Atherosclerosis: The Myths and the Facts. *Mediat Inflamm.* 2013; 13: doi: 10.1155/2013/714653.
29. Loidl A, Claus R, Ingolic E, Deigner HP, Hermetter A. Role of Ceramide in Activation of Stress-Associated MAP Kinases by Minimally Modified LDL in Vascular Smooth Muscle Cells. *Biochim Biophys Acta.* 2004; 1690: 150-158. doi: 10.1016/j.bba-dis.2004.06.003.
30. Podrez EA, Byzova TV, Febbraio M, Salomon RG, Ma Y, Valiyaveetil M et al. Platelet CD36 Links Hyperlipidemia, Oxidant Stress and a Prothrombotic Phenotype. *Nat Med.* 2007; 13: 1086-1095. doi: 10.1038/nm1626.
31. Wraith KS, Magwenzi S, Aburima A, Wen Y, Leake D, Naseem MK. Oxidized Low-Density Lipoproteins Induce Rapid Platelet Activation and Shape Change through Tyrosine Kinase and Rho Kinase-Signaling Pathways. *Blood.* 2013; 122: 580-589. doi: 10.1182/blood-2013-04-491688.
32. Chen M, Kakutani M, Naruko T, Ueda M, Narumiya S, Masaki T, Sawamura T. Activation-Dependent Surface Expression of LOX-1 in Human Platelets. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 282: 153-158. doi: 10.1006/bbrc.2001.4516.
33. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. LOX-1, OxLDL, and Atherosclerosis. *Mediat. Inflamm.* 2013. doi: 10.1155/2013/152786.
34. Cominacini L, Pasini AF, Garbin U, Pastorino A, Rigoni A, Nava C et al. The Platelet-Endothelium Interaction Mediated by Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Reduces the Intracellular Concentration of Nitric Oxide in Endothelial Cells. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 499-507. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02811-5.
35. Kakutani M, Masaki T, Sawamura T. A Platelet-Endothelium Interaction Mediated by Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97: 360-364. doi: 10.1073/pnas.97.1.360.
36. Li LX, Chen JX, Liao DF, Yu L. Probucol Inhibits Oxidized-Low Density Lipoprotein-Induced Adhesion of Monocytes to Endothelial Cells by Reducing P-Selectin Synthesis in Vitro. *Endothelium.* 1998; 6: 1-8. doi: 10.3109/10623329809053400.
37. Thorin E, Hamilton CA, Dominiczak MH, Reid JL. Chronic Exposure of Cultured Bovine Endothelial Cells to Oxidized LDL Abolishes Prostacyclin Release. *Arterioscler. Thromb.* 1994; 14: 453-459. doi: 10.1161/01.ATV.14.3.453.
38. Chaulin AM, Duplyakov DV. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2019; 7(2): 45-57. Russian (Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1 //Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 45-57.) doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005.
39. Chaulin AM, Duplyakov DV. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2019; 7(4): 24-35. Russian (Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического

- маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 2 //Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019; 7(4): 24-35.) doi: 10.24411/2309-1908-2019-14004.
40. Chaulin AM, Aleksandrov AG, Aleksandrova OS, Duplyakov DV. The role of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (pcsk9) in the pathophysiology of atherosclerosis. *Medicine in Kuzbass*. 2019. 18(4): 5-15. Russian (Чаулин А.М., Александров А.Г., Александрова О.С., Дупляков Д.В. Роль пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (pcsk9) в патофизиологии атеросклероза //Медицина в Кузбассе. 2019. Т. 18, № 4. С. 5-15.) <http://mednauki.ru/index.php/MK/article/view/359>.
 41. Yu M, Tsai SF, Kuo YM. The Therapeutic Potential of Anti-Inflammatory Exerkines in the Treatment of Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18: 1260. doi: 10.3390/ijms18061260.
 42. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R et al. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. *J. Am. Diet. Assoc.* 2010; 110: 911-916. doi: 10.1016/j.jada.2010.03.018.
 43. Orekhov AN, Bobryshev YV, Sobenin IA, Melnichenko AA, Chistiakov DA. Modified Low Density Lipoprotein and Lipoprotein-Containing Circulating Immune Complexes as Diagnostic and Prognostic Biomarkers of Atherosclerosis and Type 1 Diabetes Macrovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15: 12807. doi: 10.3390/ijms150712807.
 44. Steyers C, Miller F. Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15: 11324. doi: 10.3390/ijms150711324.
 45. Wang D, Wang Z, Zhang L, Wang Y. Roles of Cells from the Arterial Vessel Wall in Atherosclerosis. *Mediat. Inflamm.* 2017. doi: 10.1155/2017/8135934.
 46. Napoli C, de Nigris F, Williams-Ignarro S, Pignalosa O, Sica V, Ignarro LJ. Nitric Oxide and Atherosclerosis: An Update. *Nitric Oxide*. 2006; 15: 265-279. doi: 10.1016/j.niox.2006.03.011.
 47. Ignarro LJ, Napoli C. Novel Features of Nitric Oxide, Endothelial Nitric Oxide Synthase, and Atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2005; 5: 17-23. doi: 10.1007/s11892-005-0062-8.
 48. Kawashima S, Mitsuhiro Y. Dysfunction of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 998-1005. doi: 10.1161/01.ATV.0000125114.88079.96.
 49. Lunte CE, Kissinger PT. Determination of Quinonoid Dihydrobiopterin by Liquid Chromatography and Electrochemical Detection. *J. Chromatogr.* 1984; 317: 407-412. doi: 10.1016/S0021-9673(01)91680-2.
 50. Vann LR, Payne SG, Edsall LC, Twitty S, Spiegel S, Milstien S. Involvement of Sphingosine Kinase in TNF- α -Stimulated Tetrahydrobiopterin Biosynthesis in C6 Glioma Cells. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 12649-12656. doi: 10.1074/jbc.M109111200.
 51. Fan J, Unoki H, Iwasa S, Watanabe T. Role of Endothelin-1 in Atherosclerosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000; 902: 84-94. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06303.x.
 52. Pernow J, Shemyakin A, Bohm F. New Perspectives on Endothelin-1 in Atherosclerosis and Diabetes Mellitus. *Life Sci.* 2012; 91: 507-516. doi: 10.1016/j.lfs.2012.03.029.
 53. Sakurai T, Yanagisawa M, Masaki T. Molecular Characterization of Endothelin Receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 1992; 13: 103-108.
 54. Böhm F, Pernow J. The Importance of Endothelin-1 for Vascular Dysfunction in Cardiovascular Disease. *Cardiovasc. Res.* 2007; 76: 8-18. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.06.004.
 55. Ito H, Hirata Y, Adachi S, Tanaka M, Tsujino M, Koike A et al. Endothelin-1 Is an Autocrine/Paracrine Factor in the Mechanism of Angiotensin II-Induced Hypertrophy in Cultured Rat Cardiomyocytes. *J. Clin. Investig.* 1993; 92: 398-403. doi: 10.1172/JCI116579.
 56. Iwasa S, Fan J, Shimokama T, Nagata M, Watanabe T. Increased Immunoreactivity of Endothelin-1 and Endothelin B Receptor in Human Atherosclerotic Lesions. A Possible Role in Atherogenesis. *Atherosclerosis*. 1999; 146: 93-100. doi: 10.1016/S0021-9150(99)00134-3.
 57. Ivanova EA, Orekhov AN. The Role of Endoplasmic Reticulum Stress and Unfolded Protein Response in Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 193. doi: 10.3390/ijms17020193.
 58. Filep JG, Sirois MG, Foldes-Filep E, Rousseau A, Plante GE, Fournier A et al. Enhancement by Endothelin-1 of Microvascular Permeability Via the Activation of ETA Receptors. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 109: 880-886. doi: 10.1111/j.1476-5381.1993.tb13657.x.
 59. Swerlick AR, Lawley TJ. Role of Microvascular Endothelial Cells in Inflammation. *J. Investig. Dermatol.* 1993; 100: S111-S115. doi: 10.1038/jid.1993.33.

